



EP03/11147

REC'D 19 NOV 2003

**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **20 JUIN 2003**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété Industrielle  
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

Best Available Copy



1 bis, rue de Saint Pétersbourg  
800 Paris Cedex 08  
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354\*02

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 549 W / 010591

RESERVÉ À L'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE **8 NOV 2002**  
LIEU **76 INPI PARIS**  
N° D'ENREGISTREMENT **0214060**  
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI  
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE **08 NOV. 2002**  
PAR L'INPI  
Vos références pour ce dossier **BFF 02/0490**  
(facultatif)

☒ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET LAVOIX  
2, Place d'Estienne d'Orves  
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

☒ NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

☐

Date

brevet européen Demande de brevet initiale

N°

☒ TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Utilisation de fosinopril pour diminuer les événements cardiovasculaires chez des patients dialysés

☒ DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

☒ DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Société par actions simplifiée

Forme juridique

572028033

N° SIREN

Code APE-NAF

37 rue Saint-Romain

Domicile

Rue

69008 LYON

ou

Code postal et ville

siège

Pays

FRANCE

Française

Nationalité

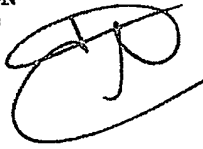
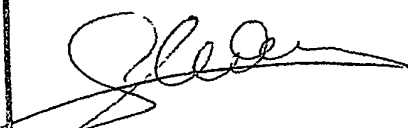
N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>8 NOV 2002</b> <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0214060</b>		Réservé à l'INPI	DB L10 W : 11/201
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		<b>BFF 02/0490</b>	
<b>6 MANDATAIRE</b> <i>(s'il y a lieu)</i> Nom Prénom Cabinet ou Société  N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel  Adresse Rue Code postal et ville Pays N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		<b>CABINET LAVOIX</b>  2 Place d'Estienne d'Orves  <b>75441 PARIS CEDEX 09</b> <b>FRANCE</b> 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com	
<b>7A INVENTEUR(S)</b> Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b> Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé	
Paiement échelonné de la redevance <i>(en deux versements)</i>		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>	
C. JACOBSON n° 92.1119 			

L'invention concerne une nouvelle application thérapeutique du fosinopril, pour diminuer la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire chez des patients dialysés.

5 Le fosinopril (acide (2S,4S)-4-cyclohexyl-1-[2-[(R)-[[[(S)-2-méthyl-1-(propanoyloxy)propyl]oxy](4-phénylbutyl)phosphinoyl]acétyl]pyrrolidine-2-carboxylique) est une substance médicamenteuse connue comme inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE). Il est proposé principalement pour le traitement de l'hypertension ainsi que de l'insuffisance cardiaque  
10 congestive. Il est présent, à titre de principe actif unique dans la spécialité française dénommée FOZITEC® en France. Le fosinopril sodique est également contenu dans les comprimés vendus sous le nom de MONOPRIL® aux Etats-Unis.

L'efficacité des inhibiteurs de l'ACE est maintenant bien établie dans  
15 une variété de maladies cardiovasculaires et/ou de situations à risque cardiovasculaire.

Toutefois, les patients hémodialysés, souffrant d'une maladie rénale, étaient jusqu'à présent exclus des essais cliniques.

Or, il s'avère que les accidents cardiovasculaires constituent la  
20 première cause de décès chez les dialysés et représentent 38% de la mortalité survenue dans cette population en 1990 au Canada (Don Mills Ontario, 1992) et 42% en Europe en 1992 (Raine et al., 1992). Dans cette étude européenne, 15% des décès sont dus à un infarctus du myocarde, 12% à une insuffisance cardiaque et 12% à une mort subite.

25 Le rapport annuel 1997 de l'USRDS (USRDS annual data report, 1997) confirme que les accidents cardiovasculaires représentent encore près de la moitié des causes de décès chez les patients hémodialysés, et sont dus principalement à des arrêts cardiaques (18,2% de la mortalité totale), infarctus du myocarde (9,4%), troubles du rythme (5,8%), cardiomyopathie (4,3%) et  
30 athérosclérose coronarienne (4,1%). Parmi les causes de décès non cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux représentent une cause majeure de décès (6,1%).

La surmortalité par ischémie coronarienne due à l'existence d'une insuffisance rénale chronique terminale s'ajoute aux différences de susceptibilité aux maladies coronariennes observées dans la population générale (Parfrey et al., 1993 ; USRDS annual data report, 1997). Le risque de maladie cardio-vasculaire est encore plus élevé chez les patients dont l'insuffisance rénale chronique est due à un diabète : le taux de décès par insuffisance coronarienne chez les dialysés diabétiques est 2 ou 3 fois supérieur à celui des patients insuffisants rénaux chroniques non diabétiques (Raine et al., 1995 Raine et al., 1992).

Une hypertrophie ventriculaire gauche et ses conséquences, à savoir la réduction de la réserve coronaire (Rostand et al., 1984), l'insuffisance cardiaque congestive systolique et/ou diastolique (Sica Da et al., 1991) très fréquente, la mort subite et les troubles du rythme (Roithinger et al., 1994), expliquent en grande partie la surmortalité observée (Ritz et al., 1990). La cardiomyopathie dilatée, la cardiopathie ischémique et la cardiomyopathie hypertrophique hyperkinétique, sont d'autres composantes de la cardiopathie urémique associées à une surmortalité non négligeable (Parfrey et al., 1996).

L'insuffisance cardiaque est une complication fréquente des patients en insuffisance rénale terminale traités par hémodialyse. Il s'agit de manifestations d'insuffisance cardiaque congestive (dyspnée, oedème pulmonaire et cardiomégalie) persistantes ou récurrentes alors que les patients sont considérés comme ayant un poids « sec ».

Lors de l'initiation de la dialyse, 31% des patients présentent une insuffisance cardiaque; 56% de ces patients ont une récurrence au cours d'un suivi moyen de 41 mois. La survie des patients avec insuffisance cardiaque lors de la mise en dialyse est de 36 mois alors qu'elle est de 62 mois chez les patients indemnes de cette complication. Il faut toutefois remarquer qu'une insuffisance cardiaque apparaît dans l'évolution du traitement par dialyse chez 25% des patients qui n'en avaient pas au début du traitement, dans un délai moyen de 15 mois (Harnett et al., 1995).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque congestive chez l'hémodialysé n'est pas codifié. Il fait appel fréquemment à des séances d'hémodialyse supplémentaires et à une réduction du poids « sec ». Les

diurétiques sont sans intérêt. La digoxine est utilisée de façon empirique sans preuve d'efficacité formelle et avec des difficultés de maniabilité bien connues.

Les inventeurs proposent maintenant de lutter contre la survenue  
5 d'événements cardiovasculaires à l'aide du fosinopril.

Le fosinopril se distingue des autres inhibiteurs de l'ACE se distingue  
par des propriétés pharmacocinétiques spécifiques : son élimination se fait à  
parts égales par voies hépatique et rénale lorsque ces fonctions sont normales,  
mais sa clairance hépatique augmente à mesure que la fonction rénale est  
10 altérée.

Ainsi, chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance  
rénale (y compris sévère : clairance de la créatinine  $\text{Clcr} < 10 \text{ ml/mn}$ ), la  
clairance totale du médicament est réduite (environ moitié de celle observée  
chez le sujet à fonction rénale normale), mais n'est pas corrélée au degré  
15 d'insuffisance rénale (Hui et al., 1991).

De ce fait, le fosinopril s'accumule moins que l'énalapril ou le lisinopril  
en cas d'administrations répétées (10 jours) chez des patients insuffisants  
rénaux (Sica Da et al., 1991). Cette observation se retrouve chez les patients  
insuffisants cardiaques et insuffisants rénaux ( $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/mn}$ ), chez qui le  
20 fosinopril administré pendant 10 jours à  $10 \text{ mg/j}$  s'accumule moins que  
l'énalapril  $2,5 \text{ mg/j}$  ( $\text{ASC}_{j10}/\text{ASC}_{j1} = 1,41$  versus  $1,96$ ,  $p = 0,02$ ,  $\text{ASC}_j$  signifiant  
aire sous la courbe) ou le lisinopril  $5 \text{ mg/j}$  ( $1,3$  versus  $2,57$ ,  $p < 0,001$ ) (Davis et  
al., 1997).

Chez les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale)  
25 présentant une insuffisance rénale terminale, les paramètres  
pharmacocinétiques du fosinopril restent comparables à ceux observés chez  
les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère  
(Gehr et al., 1991 ; Gehr et al., 1993).

La présente invention a donc pour objet l'utilisation de fosinopril ou  
30 d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication d'un  
médicament destiné à réduire le risque de survenue d'un événement  
cardiovasculaire chez un patient dialysé.

L'invention concerne également une méthode pour réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires chez un patient dialysé, méthode comprenant l'administration audit patient d'une quantité thérapeutiquement efficace de fosinopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Les « sels *pharmaceutiquement acceptables* » utiles selon l'invention sont des sels non toxiques tels que décrits notamment dans le brevet US 4,337,201. Ces sels comprennent notamment des sels basiques, avec diverses bases organiques ou inorganiques. On peut ainsi citer les sels de sodium, sels de potassium, sels de magnésium, sels de calcium, éventuellement sels  
10 d'amine (par exemple des sels de dicyclohexylamine, benzathine, N-méthyl-D-glucamine, hydrabamine) ou sels d'acides aminés (tels que arginine ou lysine), ainsi que d'autres sels du même type (aluminium, fer, bismuth, etc). Le fosinopril sodique est particulièrement préféré.

Les événements cardiovasculaires mentionnés ci-dessus incluent  
15 l'infarctus du myocarde, l'angor (incluant angor de novo, angor spontané récent, y compris angor de repos et angor de Prinzmetal, et angor d'effort aggravé), l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque (à savoir notamment la décompensation d'insuffisance cardiaque), ainsi que l'arrêt cardiaque non fatal ou fatal (dont mort subite ressuscitée). Un décès d'origine  
20 cardiovasculaire est également considéré comme un tel "évènement cardiovasculaire". L'administration de fosinopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables permet par ailleurs de réduire la nécessité d'angioplastie (coronaire ou périphérique) ou de pontage (coronaire ou périphérique).

25 Le traitement selon l'invention vise plus généralement à réduire le nombre et/ou la gravité des événements cardiovasculaires et/ou à allonger la durée de survie sans événements cardiovasculaire (ou à prolonger le délai d'apparition du premier évènement), chez des patients hémodialysés.

Par « *patients dialysés ou patients sous dialyse* », on entend tout sujet humain ou mammifère non-humain, subissant, dans la période du traitement au fosinopril, des séances de dialyse, en particulier des patients dialysés en raison d'une insuffisance rénale chronique, en particulier en phase terminale, ou en raison d'une insuffisance rénale aiguë. L'insuffisance rénale peut être d'origine diabétique ou non.

Les dialyses en question peuvent être des hémodialyses ou des dialyses péritonéales.

Les patients dialysés, en particulier hémodialysés, présentant une hypertrophie du ventricule gauche sont plus particulièrement visés.

Un groupe de patients particulièrement visé est également constitué de sujets subissant une dialyse, en particulier une hémodialyse, depuis au moins six mois.

La fréquence hebdomadaire de séances de dialyse chez les patients visés peut être au moins égale à 3.

Les patients dialysés présentant un risque élevé en terme d'événements cardiovasculaires sont bien entendu inclus. Tout homme ou femme de 50 à 80 ans peut être ainsi traité, conformément à l'invention.

Le fosinopril (ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables) peut être administré seul ou en combinaison avec une ou plusieurs autres substances médicamenteuses, telles que des composés utiles pour traiter une insuffisance cardiaque ou prévenir des troubles cardiovasculaires (par exemple érythropoïétine, aspirine, statines, etc), et/ou des composés utiles dans le traitement des troubles des électrolytes ou maladies rénales.

Il est généralement préférable de ne pas traiter le patient en association avec un inhibiteur de l'ACE autre que le fosinopril ou l'un de ses sels.

Le fosinopril et/ou ses sels pharmaceutiquement acceptables sont administrés sous la forme d'une composition pharmaceutique, en association avec un excipient ou véhicule pharmaceutiquement acceptable.

Par "excipient" ou "véhicule pharmaceutiquement acceptable", on entend tout solvant, milieu de dispersion, agents retardant l'absorption etc, qui



ne produisent pas de réaction secondaire, par exemple allergique, chez l'humain ou l'animal.

La posologie dépend naturellement du mode d'administration, de la formulation choisie, de l'âge du patient et de son état.

5 Lorsque l'administration par voie parentérale est envisagée, plus particulièrement par injection, les compositions de l'invention comprenant le ou les principes actifs se trouvent sous la forme de solutés et suspensions injectables conditionnées en ampoules ou flacons pour perfusion lente. L'injection peut notamment être réalisée par voie sous-cutanée, intramusculaire  
10 ou intraveineuse.

Pour une administration parentérale, des doses d'environ 0,005 mg/kg à environ 10 mg/kg et de préférence d'environ 0,01 mg/kg à environ 1 mg/kg peuvent être envisagées.

Pour des formulations systémiques, des doses d'environ 5 à environ  
15 2000 mg, peuvent être préparées, en vue d'une administration une à quatre fois par jour.

De préférence, les compositions sont néanmoins destinées à une administration par voie orale.

Dans ce cas, les compositions de l'invention se trouvent sous la forme  
20 de gélules, comprimés effervescents, comprimés nus ou enrobés, sachets, dragées, ampoules ou solutés buvables, microgranules ou formes à libération prolongée.

Les formes pour l'administration orale sont préparées par mélange de la substance active avec différents types d'excipients ou de véhicules tels que  
25 des charges, des agents de désagrégation (ou de délitement), des liants, des colorants, des agents correcteurs de goût et analogues, et puis, mise en forme du mélange.

Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation galénique.

30 Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe, le bornéol et la cannelle en poudre.

Comme exemples de liants, on peut citer la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acide alginique, le carbomer, la

carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, l'amidon, l'alginate de sodium, le polyméthacrylate, la maltodextrine, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et la gomme guar.

5 En tant qu'agent de désagrégation, il est possible d'utiliser l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose de sodium, le dioxyde de silicium colloïdal, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar, le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, la cellulose en poudre, l'amidon prégélatiné, l'alginate de sodium et le glycolate  
10 d'amidon et de sodium.

Des charges sont, par exemple, la cellulose, le lactose, l'hydrogénophosphate de calcium et la cellulose microscristalline.

Les comprimés peuvent être obtenus de façon conventionnelle par compression de granulés en présence d'un ou plusieurs lubrifiants. Des  
15 lubrifiants appropriés sont le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile végétale hydrogénée, l'huile minérale allégée, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, le fumarate de sodium stéarylé, l'acide stéarique, le talc et le stéarate de zinc.  
20 Ces comprimés peuvent être ensuite enrobés de l'aide de polymères en solution ou suspension, tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'éthylcellulose.

Les granulés utilisés pour ce faire sont par exemple préparés par mise en œuvre du procédé de granulation par voie humide à partir d'un mélange des  
25 principes actifs avec un ou plusieurs excipients tels qu'un liant, un agent de délitement (ou agent de désagrégation) et une charge.

Pour l'obtention de capsules dures, le mélange des principes actifs avec une charge appropriée (par exemple du lactose) est incorporé dans des capsules de gélatine vides éventuellement en présence d'un agent lubrifiant tel  
30 que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc ou le stéarate de zinc.

Des gélules ou capsules souples sont préparées par solubilisation des principes actifs dans un solvant approprié (par exemple du polyéthylèneglycol) puis incorporation dans des capsules souples.

Les formes pour l'administration parentérale sont obtenues de façon conventionnelle par mélange du ou des principes actifs avec des tampons, des agents stabilisants, des conservateurs, des agents solubilisants, des agents isotoniques et des agents de mise en suspension. Conformément aux techniques connues, ces mélanges sont ensuite stérilisés puis conditionnés sous la forme d'injections intraveineuses.

A titre de tampon, l'homme du métier pourra utiliser des tampons à base de sels de phosphate organique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent le méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'acacia et la carboxyméthylcellulose sodique.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide ou le macrogol.

En outre, des stabilisants utiles selon l'invention sont le sulfite de sodium et le métrasulfite de sodium, tandis que l'on peut citer le p-hydroxybenzoate de sodium, l'acide sorbique, le crésol et le chlorocrésol en tant que conservateurs.

Il peut être particulièrement avantageux de formuler le fosinopril ou fosinopril sodique avec du stéaryl fumarate de sodium ou de l'huile végétale hydrogénée comme lubrifiant (US 5,006,344), ou encore avec de l'acide stéarique ou du stéarate de zinc, toujours comme lubrifiant (US 2002/0 131 999).

Pour la préparation de solution ou de suspension orale, les principes actifs sont dissous ou mis en suspension dans un véhicule approprié avec un agent dispersant, un agent humectant, un agent de mise en suspension (par exemple la polyvinylpyrrolidone), un conservateur (tel que le méthylparaben ou le propylparaben), un agent correcteur de goût ou un colorant.

Les comprimés peuvent contenir de préférence environ 5 mg à environ 50 mg, de préférence d'environ 5 mg à environ 20 mg de fosinopril ou un de ses sels.

Lorsque le fosinopril ou un de ses sels est administré par voie orale, une posologie appropriée peut être définie par l'administration quotidienne d'environ 0,01 mg/kg à environ 25 mg/kg, de fosinopril ou d'un de ses sels

pharmaceutiquement acceptables. Pour une personne de poids moyen, une posologie d'environ 5 à 20 mg par jour, de préférence 10 mg par jour, de préférence en une prise, est particulièrement avantageuse.

Un exemple de comprimé contient 10 mg de fosinopril, en mélange  
5 avec du lactose, de la cellulose microcristalline, de la povidone, de la crospovidone, et du stéaryl fumarate de sodium.

Pour la préparation de suppositoires, le ou les principes actifs sont mélangés de façon connue en soi à un constituant de base approprié tel que du polyéthylèneglycol ou des glycérides hémi-synthétiques.

10 Pour la préparation de microcapsules, les principes actifs sont combinés à des diluants appropriés, des stabilisants appropriés, des agents favorisant la libération prolongée des substances actives ou tout autre type d'additif pour la formation d'un noyau central qui est ensuite revêtu d'un polymère approprié (par exemple une résine hydrosoluble ou une résine  
15 insoluble dans l'eau). Les techniques connues de l'homme du métier seront utilisées à cet effet.

Les microcapsules ainsi obtenues sont ensuite éventuellement formulées dans des unités de dosage appropriées.

20 A titre d'illustration de l'invention, est décrit ci-après le protocole d'une étude de l'effet du fosinopril sur la mortalité et les événements cardiovasculaires chez des patients hémodialysés et présentant une hypertrophie ventriculaire gauche.

#### 25 *Objectifs et méthodologie :*

L'objectif principal de l'essai est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fosinopril, administré en une prise quotidienne de 5 à 20 mg par jour pendant 24 mois, sur la réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires fatals et non fatals chez des patients hémodialysés présentant une  
30 hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), comparativement à un placebo, dans la mesure où aucun traitement n'a à ce jour fait la preuve d'une efficacité dans cette indication.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'incidence des décès et hospitalisations quelles qu'en soient les causes, la durée de la survie sans événement (délai d'apparition du premier événement).

5 Il s'agit d'un essai en phase III, multicentrique, conduit en France, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en deux groupes parallèles de patients, l'un recevant du fosinopril en une prise quotidienne de 5 à 20 mg/jour pendant 24 mois, l'autre recevant un placebo.

Le critère d'évaluation primaire est un critère combiné comprenant la survenue d'au moins un des événements suivants :

- 10 - décès d'origine cardio-vasculaire,
- infarctus du myocarde non fatal,
- angor instable (angor de novo, angor spontané récent y compris angor de repos et angor de Prinzmetal, et angor d'effort aggravé),
- angioplastie (coronaire ou périphérique),
- 15 - pontage (coronaire ou périphérique),
- décompensation d'insuffisance cardiaque,
- arrêt cardiaque non fatal (dont mort subite ressuscitée),
- accident vasculaire cérébral constitué.

20 La survenue du premier événement constitue le critère d'évaluation primaire. Toutefois, dans la mesure du possible, l'aveugle est conservé et le traitement est maintenu jusqu'à la fin de l'essai, et le patient continue à être suivi selon les modalités prévues par le protocole.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- la totalité des événements composant le critère d'évaluation primaire,
- 25 - la durée de la survie sans événement (ou délai d'apparition du 1er événement),
- la mortalité totale,
- les hospitalisations liées à des événements, cardio-vasculaires ou non.

*Patients :*

397 patients sont inclus dans l'étude. Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 1 suivant :

5      Tableau 1 : caractéristiques des patients

Caractéristique	
Age (années)	66,7 ± 8,04
Femmes (n/%)	190 (47,9)
Pression sanguine systolique (mmHg)	147,9±21
Pression sanguine diastolique (battements/min)	77,4 ± 11,8
Rythme cardiaque (battements/min)	75,2 ± 12,2
Index de masse ventriculaire gauche (g/m <sup>2</sup> )	174,1 ± 53,5
Historique d'accident vasculaire (n/%)	27 (6,8)
Historique de maladies des artères coronaires (n/%)	52 (13,1)
Historique de maladies des vaisseaux périphériques (n/%)	62 (15,6)
Patients qui fument au cours de l'étude (n/%)	46(11,6)
Diabète (n/%)	124 (31,2)
Dislipidémie (n/%)	156 (39,3)
Historique de transplantation rénale (n/%)	29 (7,3)
Liste d'attente pour transplantation rénale (n/%)	26 (6,6)
Traitements (n/%)	
Erythropoïétine	313 (78,8)
Agents antidiabétiques	15 (3,8)
Insuline	81 (20,4)
Agents de diminution des lipides	100 (25,2)
Agents anti-hypertenseurs	210 (52,9)

Taille (cm)	163 ± 9
KT/V	1,36 ± 0,39
Diurèse résiduelle (ml/jour)	270 ± 375
Poids en pré-dialyse (kg)	71,4 ± 15,6
Gain de poids interdialytique (kg)	2,53 ± 1,56

Les critères de sélection sont :

- hommes et femmes entre 50 et 80 ans (femmes ménopausées) ;
- patients hémodialysés depuis au moins 6 mois pour insuffisance rénale terminale, d'origine diabétique ou non ;
- fréquence hebdomadaire des séances de dialyse au moins égale à 3.

Les critères d'inclusion sont :

- patients présentant une hypertrophie cardiaque définie par un index de masse cardiaque supérieur à 100 g/m<sup>2</sup> pour les femmes, et 131 g/m<sup>2</sup> pour les hommes. La masse cardiaque est déterminée par une échocardiographie réalisée au plus tard le dernier jour de la période de pré-inclusion, et au plus tôt un mois avant la sélection.

Les critères de non-inclusion sont :

- pression artérielle systolique (PAS) ≥ 200 mmHg et/ou pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 110 mmHg ;
- élévation permanente des transaminases ou gamma-GT (> 2 fois la norme du laboratoire) ;
- anomalie biologique cliniquement significative non liée directement à l'insuffisance rénale terminale.

#### *Protocole :*

A la visite V1, les patients sélectionnés ont reçu pour deux semaines un placebo en simple aveugle à la dose d'un demi-comprimé par jour. Le comprimé de fosinopril contient 10 mg de fosinopril en mélange avec du lactose, de la cellulose microcristalline, de la povidone, de la crospovidone, et du stéaryl fumarate de sodium (formulation du FOZITEC®). Les patients vérifiant les critères d'inclusion ont été alors inclus dans l'essai (V2) et sont

randomisés pour recevoir, en double aveugle, une dose-test de 5 mg de fosinopril ou de placebo. Les patients présentant à la suite de la dose-test, une hypotension symptomatique ou dont la pression artérielle systolique s'abaisse en-deçà de 95 mmHg, ont interrompu le traitement à l'essai. Tous les autres patients sont entrés dans la période de titration qui dure 3 à 6 semaines et comprend 3 à 6 visites espacées d'une semaine. Il a été demandé à ces patients de prendre quotidiennement 1/2 comprimé (5 mg) de fosinopril ou de placebo jusqu'à la visite suivante. De V3 à V5, la posologie est augmentée chaque semaine par paliers de 5 mg, jusqu'à ce que soit atteinte la posologie maximale, qui est maintenue pendant toute la durée de l'étude. L'investigateur peut retarder un palier posologique ou réduire (temporairement ou définitivement) la posologie administrée. Il dispose pour ce faire de trois visites supplémentaires facultatives V6, V7, V8, à l'issue desquelles la posologie atteinte ne sera plus augmentée. Les visites suivantes V9 à V17, ont lieu à la 8ème semaine et au 3ème mois suivant l'inclusion, puis tous les 3 mois et sont de simples visites d'évaluation, au cours desquelles la posologie du traitement à l'essai ne peut plus être augmentée.

Lors de la dose-test, ainsi qu'à chaque augmentation de posologie au cours de la période de titration, le fosinopril ou le placebo sera pris en présence de l'investigateur, au plus tôt 2 heures avant, et au plus tard immédiatement avant le début de la dialyse. La pression artérielle est déterminée avant le début de la dialyse. A l'issue de la dose-test, une mesure de la pression artérielle est effectuée toutes les 30 minutes pendant toute la durée de la séance de dialyse, et pendant au moins 4 heures (si nécessaire jusqu'à la 6ème heure) après la prise du produit à l'essai. Toutes les autres prises ont lieu quotidiennement en une fois, de préférence le matin entre 8h00 et 10h00, y-compris les jours de dialyse.



Si, à un moment quelconque de l'essai, la pression artérielle systolique mesurée en période pré-dialytique, s'abaissait en-deçà de 95 mmHg, ou survenaient des signes d'hypotension orthostatique, l'investigateur interrompait le(s) traitement(s) hypotenseur(s) concomitant(s), ou en réduisait la posologie, de manière à obtenir une pression artérielle systolique supérieure à 95 mmHg et à supprimer toute manifestation d'hypotension orthostatique. En cas de persistance de l'une ou l'autre de ces situations, la posologie du traitement à l'essai était réduite par paliers de 5 mg. Si à la posologie de 5 mg/j, l'hypotension orthostatique persistait, le traitement à l'essai était interrompu.

A la visite V1, les données démographiques, l'histoire de la maladie, et les traitements concomitants ont été notés, et un examen clinique complet ainsi qu'un ECG ont été effectués.

A la fin de la période de titration, 300 patients (76 %) ont atteint la dose cible de 20 mg.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- DAVIS et al., (JUL 1997) DRUGS, 54(1):103-116
- DON MILLS ONTARIO (April 1992) ANNUAL REPORT. HOSPITAL  
MEDICINE RECORDS INSTITUTE
- 5       - GEHR et al. (1991) EUR J CLIN PHARMACOL, 41:165-169
- GEHR et al. (1993) EUR J CLIN PHARMACOL, 45:431-436
- HARNETT et al. (1995) KIDNEY INT, 47:884-890
- PARFREY et al. (1993) ACTUALITES NEPHROLOGIQUES, 243-262
- PARFREY et al. (1996) NEPHROL DIAL TRANSPLANT, 11 :1277-  
10   1285
- RAINE et al.(1995) ACTUALITES NEPHROLOGIQUES, 283-305
- RAINE et al. (1992) NEPHROL DIAL TRANSPLANT, (SUPP 2):7-35
- RITZ et al. (1990) NEPHROL DIAL TRANSPLANT, (SUPP 1):93-97
- ROITHINGER et al. (1994) CLIN NEPHROL, 42(5):309-314
- 15       - ROSTAND et al. (1984) KIDNEY INT, 25:653-659
- SICA DA et al. (1991) CLIN PHARMACOKINET, 20(5):420-427
- USRDS ANNUAL DATA REPORT (August 1997) AM J KIDNEY DIS, 30 (2)  
(SUPP 1):S107-S117

### REVENDEICATIONS

1. Utilisation de fosinopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la fabrication d'un médicament destiné à réduire le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire chez un patient dialysé.  
5
2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est une insuffisance cardiaque.
3. Utilisation selon la revendication 2, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est une décompensation de l'insuffisance cardiaque.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est un infarctus du myocarde.
5. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est un angor.
6. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement  
15 cardiovasculaire est un accident vasculaire cérébral.
7. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est un arrêt cardiaque non fatal.
8. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle l'évènement cardiovasculaire est un décès d'origine cardiovasculaire.
- 20 9. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle le patient est un patient hémodialysé.
10. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 8, dans laquelle le patient dialysé présente une hypertrophie du ventricule gauche.
11. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 10, dans laquelle le  
25 patient subit une dialyse en raison d'une maladie rénale chronique en phase terminale.
12. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 11, dans laquelle le patient subit une dialyse depuis au moins six mois.
13. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 12, dans laquelle le  
30 patient subit une séance de dialyse au moins trois fois par semaine.
14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, dans laquelle le patient est un homme ou un femme âgé de 50 à 80 ans.

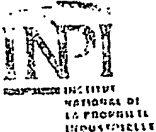
15. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 14, dans laquelle le fosinopril est sous la forme de fosinopril sodique.

16. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 15, dans laquelle le médicament est destiné à une administration par voie orale.

5 17. Utilisation selon la revendication 16, dans laquelle le médicament comprend de 5 à 20 mg de fosinopril ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

10 18. Utilisation selon la revendication 16 ou 17, dans laquelle le médicament est destiné à une administration quotidienne d'environ 0,01 mg/kg à environ 25 mg/kg de fosinopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15 19. Utilisation selon la revendication 18, dans laquelle le médicament est destiné à une administration quotidienne d'environ 10 mg de fosinopril ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.



## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235-03

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75000 Paris Cedex 08

Téléphone 33 (1) 55 04 53 04 Télécopie 33 (1) 42 94 86 54

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>		BFF 02/0490	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		R/16060	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Utilisation de fosinopril pour diminuer les événements cardiovasculaires chez des patients dialysés			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	ROUGEMOND	
<input checked="" type="checkbox"/>	Prénoms	Eric	
<input checked="" type="checkbox"/>	Adresse	Rue	21, rue Alphonse Daudet Manissieux
		Code postal et ville	69800 SAINT PRIEST FRANCE
<input checked="" type="checkbox"/>	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom	AMELLAL	
<input checked="" type="checkbox"/>	Prénoms	Nadial	
<input checked="" type="checkbox"/>	Adresse	Rue	31, rue des Laitières Allée des Acacias
		Code postal et ville	94300 VINCENNES FRANCE
<input checked="" type="checkbox"/>	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
<input checked="" type="checkbox"/>	Nom		
<input checked="" type="checkbox"/>	Prénoms		
<input checked="" type="checkbox"/>	Adresse	Rue	
		Code postal et ville	
<input checked="" type="checkbox"/>	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 8 novembre 2002	
		C. JACOBSON n° 92.1119	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**